

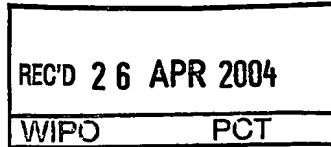
PCT/EP04/3988



# ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigebühr € 14,00  
Gebührenfrei  
gem. § 14, TP 1. Abs. 3  
Geb. Ges. 1957 idgF.



Aktenzeichen **A 586/2003**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma BIOCHEMIE GmbH  
in A-6250 Kundl/Tirol  
(Tirol),**

am **16. April 2003** eine Patentanmeldung betreffend

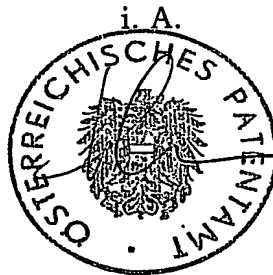
**"Organische Verbindungen",**

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der  
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten  
Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt

Wien, am 11. März 2004

Der Präsident:



**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**HRNCIR**  
Fachoberinspektor



A 586/2003

Urtext

(51) IPC:

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(Bei der Anmeldung sind nur die eingerahmten Felder auszufüllen - bitte fett umrandete Felder unbedingt ausfüllen!)

(73)	Patentinhaber: <b>BIOCHEMIE GmbH</b> <b>Biochemiestrasse 10</b> <b>A-6250 Kundl / Tirol</b>
(54)	Titel der Anmeldung: <b>Organische Verbindungen</b>
(61)	Zusatz zu Patent Nr.
(66)	Umwandlung von <b>GM</b> /
(62)	gesonderte Anmeldung aus (Teilung): <b>A</b> /
(30)	Priorität(en):
(72)	Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:

**16.4.2003, A** /

(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

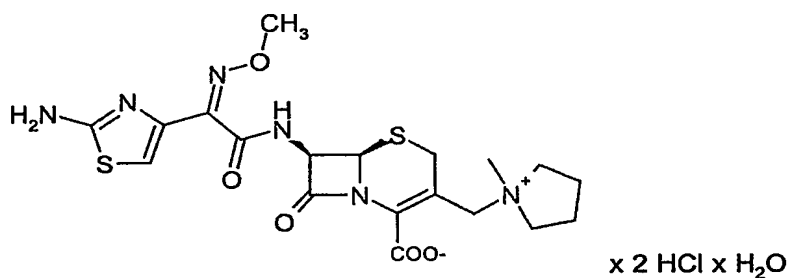
Längste mögliche Dauer:

(45) Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

### Organische Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung von 1-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-Amino-4-thiazolyl)methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methyl-pyrrolidinium Dihydrochlorid Hydrat ( Cefepime Dihydrochlorid Monohydrat ). Cefepime ist ein wertvolles injektibles Cephalosporin der 4. Generation mit antibakteriellen Eigenschaften , siehe z.B. The Merck Index Thirteenth Edition, Item 1935.

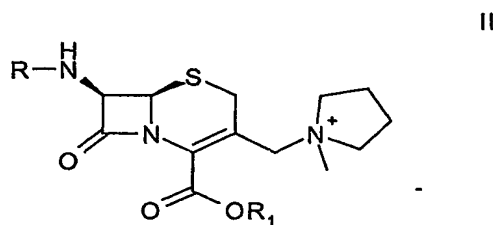


- 10 Die Herstellung von Cefepime ist nicht einfach. Es ist beispielsweise bekannt, daß die 7-Acylseitenkette als schwer zugängliches 2 -(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyimino-essigsäure-chlorid.Hydrochlorid zur Herstellung von Cefepime eingesetzt werden muß, um einen an reinen Wirkstoff bezüglich der Nebenprodukte Anti-Isomerem und Δ-2-Isomerem zu erhalten.

15

Es wurde nun ein neues Verfahren gefunden, welche oben genannten Probleme löst.

Das Verfahren stellt den Umsatz des β-Lactamintermediates der Formel II



x n HX

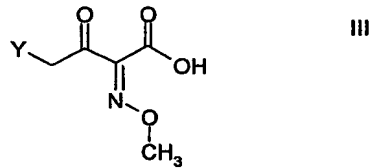
wobei

$R_1$  für eine negative Ladung oder trialkylsilyl,

R für H oder trialkylsilyl,

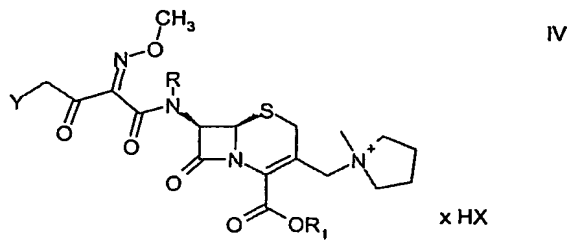
5 n für 0-2 und

X für Chlorid, Bromid oder Jodid steht, mit einem reaktiven Derivat der Verbindung der Formel III

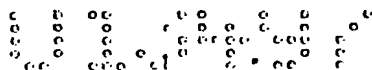


10

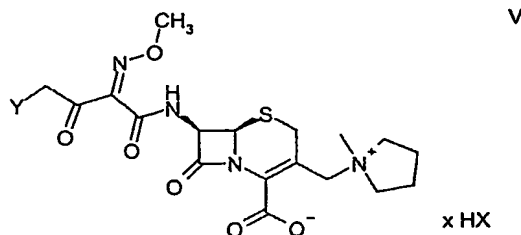
15 wobei Y für Halogen steht, zu einer Verbindung der Formel IV



20 die Silylschutzgruppen - wenn vorhanden - entfernt, gegebenenfalls die Zwischenstufe der Formel V



- 3 -



- 5 isoliert, die Verbindung der Formel IV, oder die Verbindung der Formel V mit Thioharnstoff umgesetzt und anschließend die Verbindung der Formel I isoliert.

Y bedeutet vorzugsweise Chlorid oder Bromid.

- 10 Die Verbindung der Formel II kann als freie Base oder als Monoadditionssalz oder als Bisadditionssalz mit einer Halogenwasserstoffsäure wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Jodwasserstoffsäure eingesetzt werden. Die Additionsalze können zusätzlich in solvatisierter Form vorliegen.

- Wählt man die Silylierungsvariante, erhält man das Intermediate der Formel II nach an sich bekannten Methoden mit einem Silylierungsmittel wie N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (BSA), N,O-Bis-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid (BSTFA), N-Methyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid (MSTFA) oder beispielsweise Hexamethyldisilazan (HMDS) in einem gegenüber Silylierungsmittel inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise einem Nitril, wie beispielsweise Acetonitril, einem Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, oder einem chlorierten Kohlenwasserstoff, beispielsweise Dichlormethan.
- 15
- 20

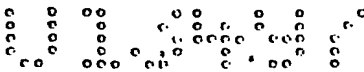
- Anschließend acyliert man das silylierte Derivat der Formel II mit einem reaktiven Derivat der Formel III, und das reaktive Derivat ein Säurechlorid, Säurebromid oder Aktivester, beispielsweise ein S-mercaptobenzthiazolylderivat, darstellt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase wie einem tertiären Alkylamin.
- 25

Man entsilyliert anschließend die Verbindung der Formel IV mit Hilfe eines protischen Reagens, beispielsweise Wasser oder einem Alkohol und setzt dann die Verbindung der Formel IV, mit Thioharnstoff in wässrigem oder organisch wässrigem Medium um.

Anschließend kristallisiert man die Titelverbindung gegebenenfalls nach Abtrennung des  
5 organischen Lösungsmittels und gegebenenfalls nach Entfernen der vorhandenen Salzfracht, beispielsweise nach Behandlung mittels Anionentauscher nach an sich bekannten Methoden nach Zugabe von Salzsäure aus wässrig acetonischer Lösung.

Alternativ arbeitet man in wässrigem oder wässrig organischem System, beispielsweise in einem einphasigen System bestehend aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, beispielsweise einem Keton, wie beispielsweise Aceton, einem Nitril, wie beispielsweise Acetonitril, oder einem Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, oder in einem zweiphasigen System, beispielsweise in einer Kombination eines Essigsäureesters, beispielsweise Essigsäureethylester, einem chlorierten Kohlenwasserstoff, beispielsweise  
15 Dichlormethan, oder beispielsweise einem Aromaten, wie beispielsweise Toluol, wobei man die Verbindung der Formel II, gegebenenfalls aus ihrem Mono.- oder Bis-Additionsalz mit Hilfe einer Base, wie beispielsweise Natron- oder Kalilauge, einen Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat oder Alkalicarbonat, oder nach an sich bekannten Methoden mit einem Ionentauscher freisetzt und acyliert anschließend die Verbindung der Formel II mit einem reaktiven Derivat der Formel III. Nach erfolgter Acylierungsreaktion setzt man Thioharnstoff zu und isoliert gegebenenfalls nach Abtrennen des organischen Lösungsmittels die Titelverbindung nach an sich bekannten Methoden durch Zugabe Aceton aus wässrig/acetonischer Lösung.

Wenn gewünscht, ist es möglich die Verbindung der Formel IV zu isolieren und zwar als  
25 Additionsalz mit einer Halogenwasserstoffsäure, beispielsweise als Hydrochlorid. Dabei wird vorzugsweise die Reaktionssequenz ausgehend von einem Säureadditionssalz der Verbindung der Formel II über die Silylierungsrouten durchgeführt. Durch Zusatz geringer Mengen an protischem Lösungsmittel wie beispielsweise Wasser oder Alkohol zur Verbindung der Formel IV, wobei  $R_1$  und R Trialkylsilyl vorzugsweise bedeuten, werden die Silylgruppen  
30 entfernt und das im System vorhandene Halogenid erlaubt die direkte Kristallisation der Verbindung der Formel V. Das bevorzugte Monoadditionsalz ist das Monohydrochlorid in



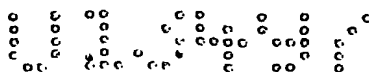
- 5 -

kristalliner Form. Zu dessen Herstellung wird bevorzugt die Verbindung der Formel II als Mono- oder Bis-Hydrochlorid Additionssalz eingesetzt, bevorzugtes Lösungsmittel zur Kristallisation sind Acetonitril in Kombination mit Isopropanol.

5 Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher.

#### Beispiel 1

- 10 Herstellung von 1-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(4-Chlor-2-methoxyimino-3-oxo-butyryl)amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methyl-pyrrolidinium Hydrochlorid
- 15 Zu einer Suspension von 0.835 g NMP-ACA.2HCl in 10.5 ml Acetonitril werden bei Raumtemperatur 1.55 g N,O-Bistrimethylsilylacetamid zugetropft. Nach 25 min Rühren bei Raumtemperatur wird die erhaltene Lösung auf  $-35^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine  $-20^{\circ}\text{C}$  kalte Lösung von 4-Chlor-2-methoxyimino-3-oxo-butyrylchlorid in Acetonitril (Herstellung siehe Beispiel 1a) zugegeben. Nach 1 Stunde Rühren im Kühlbad bei  $-35^{\circ}\text{C}$
- 20 werden 2 ml Isopropanol zugetropft. Die entstehende Suspension wird auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt und 1 Stunde im Eisbad gerührt. Dann wird die Suspension filtriert. Der Filterkuchen wird mit Acetonitril gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum bei Raumtemperatur werden 1.42 g Produkt als weißes, kristallines Pulver erhalten.
- 25  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  in ppm)  
 1,957 – 1,690 (m, 2H, Pyrrolidinyll-H); 2,943 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>); 3,371 – 3,701 (m, 5 H, Pyrrolidinyll-H, S-CH<sub>2</sub>); 3,866 (1 H, J = 10,0 Hz, S-CH<sub>2</sub>); 4,060 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 4,329 und 4,597 (ABq, 2 H, J = 13,7 Hz, -CH<sub>2</sub>-N); 4,846 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Cl); 5,322 (d, 1 H, 5,1 Hz, H<sub>6</sub>); 5,884 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 5,1 Hz, H<sub>7</sub>); 9,555 (d, 1H, NH)



- 6 -

Beispiel 1a

Herstellung von 4-Chlor-2-methoxyimino-3-oxo-butyrylchlorid

5 Eine Lösung von 0.488 g 4-Chlor-2-methoxyiminobuttersäure in 8.0 ml Acetonitril wird bei –  
20°C mit 0.353 g Chlormethyleniminiumchlorid (Vilsmeier Reagens) versetzt und 1h bei –  
20°C gerührt.

Beispiel 2

Herstellung von 1-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-Amino-4-thiazolyl)methoxyimino)acetyl]amino]-2-  
carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methyl-pyrrolidinium  
Dihydrochlorid Hydrat ( Cefepime Dihydrochlorid Monohydrat )

15 Zu einer Lösung von 0.152 g Thioharnstoff in 5 ml H<sub>2</sub>O werden bei 4°C 0.990 g 1-[[[(6R,7R)-  
7-[[[(2Z)-( 4-Chlor-2-methoxyimino-3-oxo-butyryl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-  
azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methyl-pyrrolidinium Hydrochlorid gegeben. Der  
pH der Suspension wird mit Ionenaustauscher LA-2 auf pH 6.0 gestellt und durch Zutropfen  
von LA-2 im pH Bereich 5.5 – 6.0 gehalten. Nach 8.5 Stunden Rühren bei 2 - 4°C wird das  
Reaktionsgemisch mit 10 ml Methylenchlorid gewaschen. Nach Phasentrennung wird die  
wässrige Phase ein zweites Mal mit 10 ml Methylenchlorid gewaschen. Die organischen  
Phasen werden vereinigt und mit 3 ml H<sub>2</sub>O nachextrahiert. Die wässrigen Phasen werden  
vereinigt und mit 0.20 g Aktivkohle versetzt. Nach 10 Minuten Rühren wird die  
Kohlesuspension filtriert. Der Kohlekuchen wird mit 1.5 ml H<sub>2</sub>O gewaschen. Filtrat und  
Waschwasser werden vereinigt, mit 6 m HCl auf pH 0.6 angesäuert und mit 50 ml Aceton  
25 versetzt. Nach Zugabe von Impfkristallen wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und  
and dann werden 50 ml Aceton innerhalb von 1 Stunde zugetropft. Die erhaltene  
Kristallsuspension wird auf 0°C abgekühlt. Nach 1h Rühren im Eisbad wird die Suspension  
filtriert und der Filterkuchen mit Aceton gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum bei  
Raumtemperatur werden 0.561 g Titelverbindung in Form eines weissen, kristallinen Pulvers  
30 erhalten.



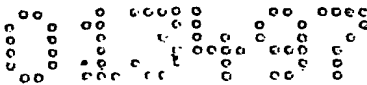
HPLC-Reinheit: 99.6 Fl %

### Beispiel 3

- 5 Herstellung von 1-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-Amino-4-thiazolyl)methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methyl-pyrrolidinium Dihydrochlorid Hydrat ( Cefepime Dihydrochlorid Monohydrat )

- 10 Zu einer Suspension von 0.835 g man Pyrrolidinium-1-[(7-amino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-yl)methyl]-dihydrochlorid in 10.5 ml Acetonitril werden bei 1°C 1.55 g N,O-Bistrimethylsilylacetamid zugetropft. Nach 45 min Rühren im Eisbad wird die erhaltene Lösung auf -35°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine -20°C kalte Lösung von 4-Chlor-2-methoxyimino-3-oxo-butyrylchlorid (Herstellung siehe Beispiel 1a) zugesetzt. Nach 1 Stunde Rühren im Kühlbad bei -35°C werden 2ml H<sub>2</sub>O zugetropft. Nach 10 Minuten
- 15 Rühren bei -35°C werden 0.38 g Thioharnstoff zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 0°C erwärmt und der pH wird durch Zugabe von Ionenaustauscher LA-2 auf 6.0 gestellt und bei diesem pH gehalten. Nach 2 h Rühren im Eisbad wird das erhaltene 2-phasige Reaktionsgemisch mit 2ml H<sub>2</sub>O versetzt. Nach. Weiteren 16 Stunden Rühren bei 0 - 4°C wird mit 6 m HCl auf pH 0.60 angesäuert. Nach Zugabe von 50 ml Methylenchlorid
- 20 werden die Phasen getrennt. Die Methylenchloridphase wird mit 3 ml H<sub>2</sub>O nachextrahiert. Die wässrigen Phasen werden vereinigt und mit 0.10 g Aktivkohle versetzt. Nach 10 min Rühren wird die Aktivkohlesuspension filtriert. Der Kohlekuchen wird mit 1 ml H<sub>2</sub>O gewaschen. Filtrat und Waschwasser werden vereinigt und mit 30 ml Aceton verdünnt. Nach Zugabe von Impfkristallen wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden zur entstehenden
- 25 Kristallsuspension innerhalb 30 Minuten 20 ml Aceton zugetropft. Die Suspension wird auf 0°C abgekühlt. Nach 1 Stunde Nachrühren im Eisbad wird das Produkt isoliert und der Filterkuchen mit Aceton gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum bei Raumtemperatur werden 0.742 g Titelverbindung in Form eines weissen, kristallinen Pulvers erhalten.

- 30 HPLC-Reinheit: 99.5 Fl %

Beispiel 4

Herstellung von 1-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-Amino-4-thiazolyl)methoxyimino]acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methyl-pyrrolidinium Dihydrochlorid Hydrat (Cefepime Dihydrochlorid Monohydrat)

5

1.706 g Pyrrolidinium-1-[(7-amino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-yl)methyl]-dihydrochlorid werden in einem Gemisch aus 10 ml H<sub>2</sub>O und 5 ml

Methylenchlorid eingetragen und durch Zugabe von Ionenaustauscher LA-2 wird der pH auf 6.50 gestellt. Das 2-phasige Gemisch wird im Eisbad auf 1°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird innerhalb 1 Stunde eine -20°C kalte Lösung von 4-Chlor-2-methoxyimino-3-oxo-butyrylchlorid, hergestellt aus 1,464 g 4-Chlor-2-methoxyimino-3-oxo-buttersäure (siehe Beispiel 1a) zugetropft, wobei der pH durch Zugabe von Base LA-2 Bereich 6.0 – 6.5 gehalten wird. Nach 15 Minuten Nachrühren im Eisbad werden 0,76 g Thioharnstoff

zugegeben und 16 Stunden bei 2- 4°C gerührt. Der der pH wird mit LA-2 im Bereich 5,5 – 6,0 gehalten. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Methylenchlorid verdünnt.

Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit 50 ml Methylenchlorid gewaschen. Die Methylenchloridphasen werden vereinigt und mit 3 ml H<sub>2</sub>O nachextrahiert. Die

produktenthaltenden wässrigen Phasen werden vereinigt und mit 0.20 g Aktivkohle versetzt. Nach

10 min Rühren wird die Aktivkohlesuspension filtriert. Der Kohlekuchen wird mit 1,5 ml H<sub>2</sub>O gewaschen. Filtrat und Waschwasser werden vereinigt und mit 60 ml Aceton verdünnt. Nach

Zugabe von Impfkristallen wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden zur entstehenden Kristallsuspension innerhalb 30 Minuten 40 ml Aceton zugetropft. Die

Suspension wird auf 0°C abgekühlt. Nach 1 Stunde Nachrühren im Eisbad wird das Produkt

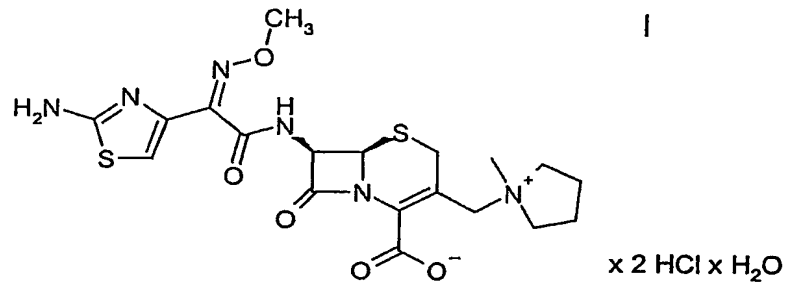
isoliert und der Filterkuchen mit Aceton gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum bei

Raumtemperatur werden 1,236 g Titelverbindung in Form eines weissen, kristallinen Pulvers erhalten.

HPLC-Reinheit: 90,0 Fl %

Ansprüche

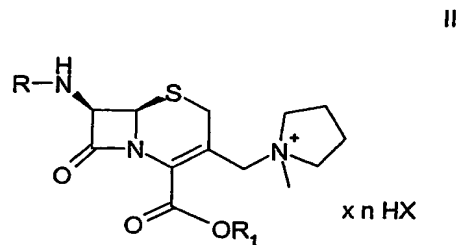
## 1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



5

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

10



15    worin

R<sub>1</sub> eine negative Ladung oder eine Trialkylsilylgruppe,

R Wasserstoff oder eine Trialkylsilylgruppe,

n 0-2 und

X Chlorid, Bromid oder Jodid bedeutet, mit einem reaktiven Derivat der Formel III



5



0



15

2. Verfahren nach Anspruch 1 , dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel II aus ihren Mono- oder Bis-Wasserstoffhalogenaddukten erzeugt.

5

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Pyrrolidinium-1-[(7-amino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-yl)methyl]-jodid Monohydrat einsetzt.

10

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet daß man Pyrrolidinium-1-[(7-amino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-yl)methyl]-chlorid gegebenenfalls in solvatisierter Form einsetzt

15

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet daß man Pyrrolidinium-1-[(7-amino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-yl)methyl]-dihydrochlorid gegebenenfalls in solvatisierter Form einsetzt

20

6. Eine Verbindung der Formel V, worin Y und X Cl bedeuten.

7. Eine Verbindung nach Anspruch 6 in kristalliner Form.

25

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als reaktives Derivat der Formel III 4-Chlor-2-methoxyimino-3-oxo-butyrylchlorid verwendet.

30

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß man vor Kristallisation der Verbindung der Formel I gegebenenfalls vorhandene Bromid- oder Jodidionen mittels Ionentauscher entfernt.

5

**Biochemie GmbH**

Name: Robert

PCT/EP2004/003988

